



BIOLOGIA MOLECULAR EN LA CLINICA.

RESUMEN HISTONAS

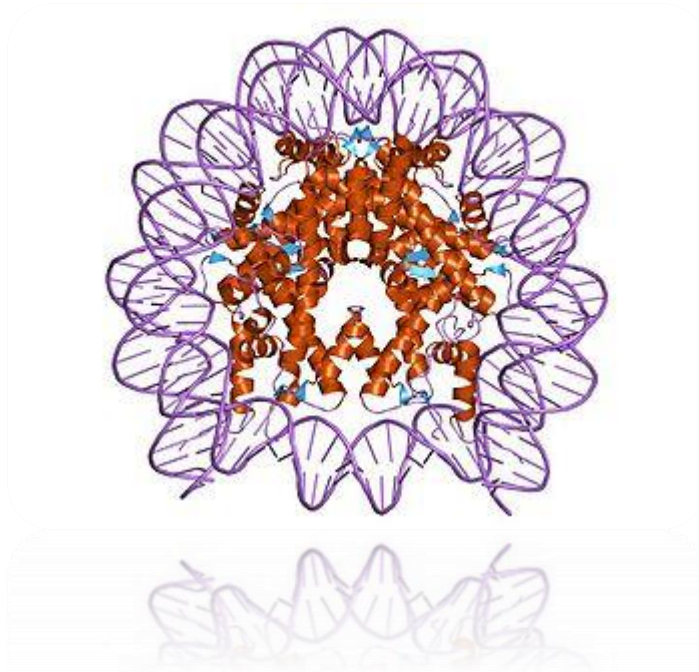
DOCENTE: QUIM. HUGO NÁJERA MIJANGOS.

PRESENTA: XIMENA ALEJANDRA GOMEZ BRIONES

COMITÁN DE DOMÍNGUEZ CHIAPAS, 9 DE SEPTIEMBRE
DEL 2020.

Las histonas son proteínas básicas, de baja masa molecular, y están muy conservadas (en términos evolutivos) entre los eucariontes. Forman la cromatina, junto con el ADN, sobre la base, entre otras, de unas unidades conocidas como nucleosomas. La cromatina resuelve el problema del tamaño del ADN dentro del núcleo, compactándolo. La cromatina está formada por ADN y varios tipos de proteínas, las principales de las cuales son las histonas.

Estas proteínas forman parte del alrededor de la mitad de la masa de la cromatina. Las histonas están conservadas evolutivamente, su función es tan crítica que no soportan cambios. Las histonas presentan cargas positivas(+) ayudan a las histonas a unirse firmemente al ADN , el cual tiene carga negativa(-).



TIPOS DE HISTONAS:

En los seres humanos hay cinco tipos principales: la histona H1 y las histonas H2A, H2B, H3 y H4.

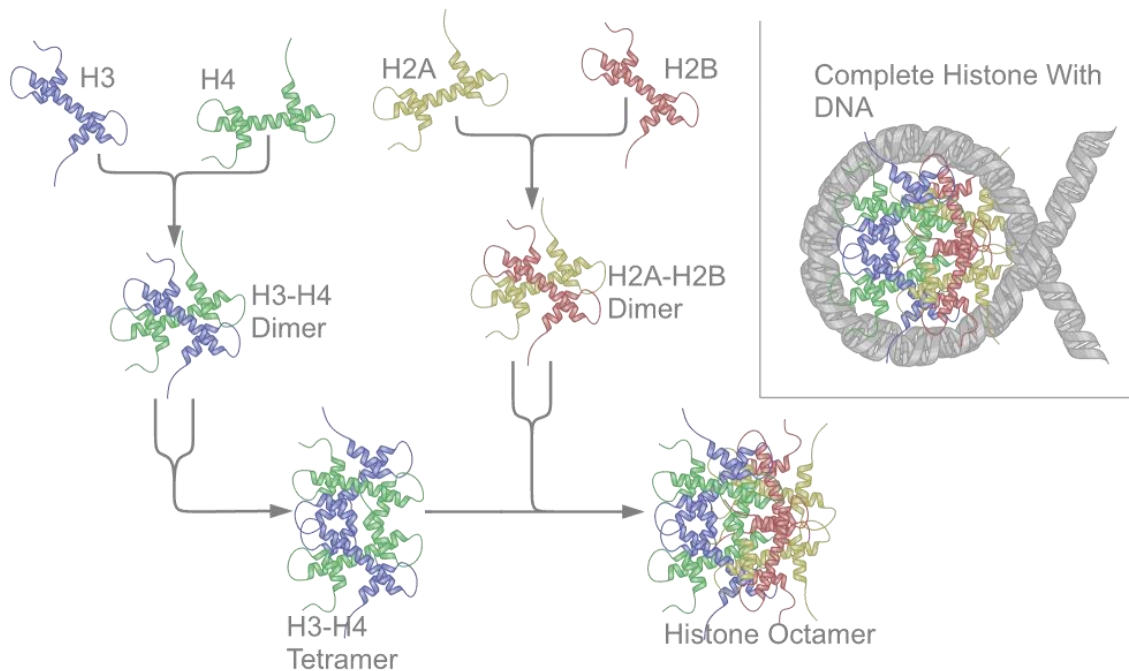
Estas últimas se denominan también histonas nucleosomales y forman un octámero con dos histonas de cada; alrededor de este núcleo se enrolla dos veces un hilo de

ADN. Este complejo ADN-histona recibe el nombre de nucleosoma y constituye el componente primario del cromosoma.

El ADN gira unos 147 pares de bases alrededor del núcleo de la histona y a continuación se desplaza unos 20-70 bp en un giro hacia la izquierda hasta alcanzar el siguiente nucleosoma.

La pieza intermedia, también denominada ADN de conexión está “desnuda”, es decir, no está equipada con histonas.

Las histonas H1 se coloca como pieza de cierre en cada nucleosoma y al mismo tiempo toma contacto con las agrupaciones vecinas. De este modo, las proteínas H1 van “grapando” los nucleosomas para formar un hilo denso: la fibra de cromatina.



HISTONAS – PROTEÍNAS DE SOPORTE:

Las proteínas celulares más frecuentes son las proteínas histonas, siendo que cada célula eucariótica presenta varios cientos de millones de moléculas de histonas, mientras que las demás proteínas no alcanzan unos cientos (como mucho, a miles). Son proteínas de masa molecular baja, aproximadamente 11-12 Kd y exhiben un alto contenido, cerca de 20%, de lisina y arginina (aminoácidos básicos). Con las cargas positivas de las cadenas laterales de estos restos, las histonas (que son extremadamente básicas) se unen a los grupos fosfato del ADN (cargados negativamente); para ello no es relevante la secuencia de bases dentro del ADN.

A menudo, las histonas son modificadas por metilaciones, acetilaciones, fosforilaciones o ADP-ribosilaciones.

Metilaciones: Determinan cambios permanentes en la cromatina. Están destinadas al mantenimiento de un tipo determinado de expresión génica. Enzimas encargadas: HMTasas.

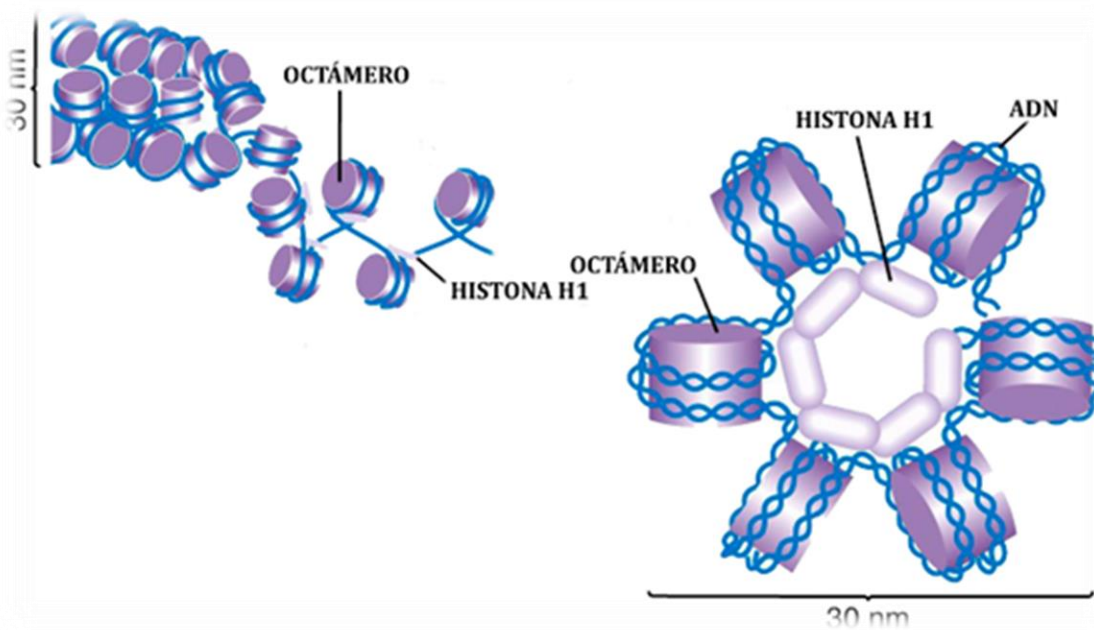
Acetilaciones: en las colas de las histonas a nivel de lisina y arginina: modifican la cromatina determinando que pueda transcribir. Enzimas encargadas: HAT.

Desacetilaciones: determinan la compactación de la cromatina, silencia la actividad transcripcional. Enzimas encargadas: HDAC.

En los seres humanos hay cinco tipos principales: la histona H1 y las histonas H2A, H2B, H3 y H4. Estas últimas se denominan también histonas nucleosomales y forman un octámero con dos histonas de cada; alrededor de este núcleo se enrolla dos veces un hilo de ADN. Este complejo ADN-histona recibe el nombre de nucleosoma y constituye el componente primario del cromosoma

El ADN gira unos 147 pares de bases alrededor del núcleo de la histona y a continuación se desplaza unos 20-70 bp en un giro hacia la izquierda hasta alcanzar el siguiente nucleosoma. La pieza intermedia, también denominada ADN de conexión está “desnuda”, es decir, no está equipada con histonas.

La histona H1 se coloca como pieza de cierre en cada nucleosoma y al mismo tiempo toma contacto con las agrupaciones vecinas. De este modo, las proteínas H1 van “grapando” los nucleosomas para formar un hilo denso: la fibra de cromatina.



HISTONAS – PROTEÍNAS DE CONTROL TRANSCRIPCIONAL:

Las características de las histonas han contribuido a que las histonas fueran visualizadas únicamente como proteínas que permitían al ADN enrollarse adquiriendo así un primer grado de compactación que le facilitaría ser almacenado en el núcleo. Sin embargo, pasó mucho tiempo hasta que se reparó en el hecho de que la naturaleza requería de un grupo de moléculas que participaran en la compactación del ADN: cualquier secuencia de aminoácidos con carga positiva podría llevar a cabo dicha función.

Esto es, no había necesidad de conservar una secuencia precisa de aminoácidos a lo largo de millones de años.

Hasta la segunda mitad de la década de 1980 estas observaciones no fueron reconsideradas más cuidadosamente, cuando los grupos de Roger Kornberg y Donald Brown observaron que cuando la secuencia de ADN conocida como caja TATA (la cual se localiza en la secuencia regulatoria denominada promotor) quedaba íntimamente asociada a las histonas en el nucleosoma, la transcripción resultaba reprimida.

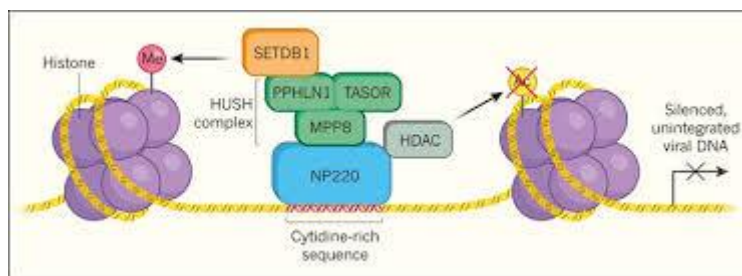
Por el contrario, cuando dicha secuencia se colocaba fuera del nucleosoma, la transcripción podía producirse libremente.

Actualmente, se sabe que todo el ADN nuclear está enrollado en nucleosomas que se organizan en fibras de cromatina y que los reguladores de genes no pueden unirse a un ADN tan compacto, ya que sus lugares de unión están copados (tapados) por nucleosomas. Así, los factores de transcripción primero deben hacer la tarea de distender los nucleosomas para obtener un acceso físico.

Un conjunto de factores de transcripción puede modificar covalentemente los restos de histonas situados en el núcleo de los nucleosomas.

Algunos tienen actividad histona-acetil-transferasa, con la que acetilan el grupo ϵ -amino de los restos de lisina. Así, estos pierden su carga positiva y ya no pueden mantener los enlaces iónicos, lo que hace que el núcleo de los nucleosomas se distienda.

De este modo, las secuencias reguladoras del ADN quedan accesibles.



Las histonas también pueden modificarse por metilación, ribosilación o fosforilación; aún no se conoce en detalles cuáles son los mecanismos precisos con los que estas modificaciones influyen en la regulación genética.

MODIFICACIONES

Las histonas son objeto de modificaciones postraduccionales como metilaciones, acetilaciones y fosforilaciones en residuo específicos (Arg, His, Lys, Ser y Thr). La mayoría son revertidos al alterarse la carga de la proteína, lo que se refleja en su unión con el ADN. Aunque están conservadas evolutivamente, las modificaciones son diferentes dependiendo el tejido o el estado del ciclo celular.

Las histonas core pueden ser modificadas covalente y post-traduccionalmente, en general en sus extremos amino-terminales, mediante reacciones catalizadas por una serie de actividades enzimáticas. Éstas pueden ser citoplasmáticas, y actúan sobre las histonas previamente a su ensamblamiento en los nucleosomas, o bien, nucleares y afectan a histonas nucleosomales.

BIBLIOGRAFÍA

María, S. M. (2016). Biología Molecular. madrid: McGraw-Hill.

Watson, J. D. (2016). Biología Molecular Del Gen. Medica Panamericana.